

К. Г. ЩОКІНА<sup>1</sup>, Д. В. СЕМЕНІВ<sup>2</sup>, С. М. ДРОГОВОЗ<sup>1</sup>, Г. В. БЕЛІК<sup>1</sup>, Т. О. КУЦЕНКО<sup>1</sup><sup>1</sup> Національний фармацевтичний університет, Україна<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет, Україна

## ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НЕФРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СУЧАСНИХ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

**Актуальність.** Останнім часом у літературі з'являється все більше робіт, присвячених питанням нефротоксичності НПЗП. Ступінь порушення функції нирок на тлі НПЗП варіює від незначного підвищення рівня креатиніну в крові до анурії. Як відомо, більшість НПЗП виявляє нефротоксичну дію, однак ступінь їх негативного впливу на нирки різний.

**Метою** даної роботи є порівняльне дослідження впливу найбільш широко вживаних НПЗП різних поколінь на функціональний стан нирок експериментальних тварин.

**Матеріали та методи.** Для порівняльного дослідження було обрано диклофенак натрію, піроксикам, індометацин, мелоксикам та цефекоксиб. Стан видільної функції нирок інтактних тварин оцінювали за наступними показниками: водний діурез (за 2 години); вміст сечовини, креатиніну в крові та сечі, рівень ТБК-активних продуктів у гомогенаті нирок. Розраховували масовий коефіцієнт нирок та швидкість клубочкової фільтрації.

**Результати та їх обговорення.** Введення інтактним щурам індометацину спричинило достовірне погіршення функціонального стану нирок. Піроксикам також виявив виражену, хоча і меншу за індометацин нефротоксичну дію. Мелоксикам та диклофенак натрію спричинили помірну нефротоксичну дію. При використанні цефекоксибу спостерігалось погіршення функціонального стану нирок, однак зміни показників були недостовірними.

**Висновки.** За рівнем нефротоксичності порівнювані препарати можна розташувати так: індометацин > піроксикам > диклофенак = мелоксикам > цефекоксиб.

**Ключові слова:** нефротоксична дія; анагетична нефропатія; диклофенак натрію; індометацин; піроксикам; мелоксикам; цефекоксиб

K. Shchokina<sup>1</sup>, D. Semeniv<sup>2</sup>, S. Drogovoz<sup>1</sup>, G. Belik<sup>1</sup>, T. Kutsenko<sup>1</sup><sup>1</sup> National University of Pharmacy, Ukraine<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine

### Comparative research of the nephrotropic properties of modern non-steroidal anti-inflammatory drugs

**Topicality.** Recently, there has been a growing body of work on the nephrotoxicity of NSAIDs in the literature. The degree of impaired renal function on the background of NSAIDs varies from a slight increase in blood creatinine to anuria. It is known that most NSAIDs have nephrotoxic effects, but the extent of their negative effects on the kidneys is different.

**Aim.** To comparatively study the effect of the most commonly used NSAIDs of different generations on the functional status of the kidneys in experimental animals.

**Materials and methods.** Diclofenac sodium, piroxicam, indomethacin, meloxicam and celecoxib were selected for the comparative study. The state of the kidneys excretory function of intact animals was evaluated according to the following indicators: water diuresis (2 hours); urea, creatinine content in the blood and urine, the level of TBK-active products in the kidney homogenate. The kidney mass ratio and glomerular filtration rate were calculated.

**Results and discussion.** The administration of indomethacin to intact rats resulted in a significant impairment of renal functional status. Piroxicam also showed a pronounced, albeit less than indomethacin, nephrotoxic effect. Meloxicam and diclofenac sodium produced a moderate nephrotoxic effect. When celecoxib was used, functional impairment of kidneys was observed, but the changes were unreliable.

**Conclusions.** According to the level of nephrotoxicity comparable drugs can be arranged as follows: indomethacin > piroxicam > diclofenac = meloxicam > celecoxib.

**Key words:** nephrotoxic effect; analgesic nephropathy; diclofenac sodium; indomethacin; piroxicam; meloxicam; celecoxib

Е. Г. Щекина<sup>1</sup>, Д. В. Семенив<sup>2</sup>, С. М. Дрогвоз<sup>1</sup>, Г. В. Белик<sup>1</sup>, Т. А. Куценко<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный фармацевтический университет, Украина<sup>2</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

### Сравнительное исследование нефротропных свойств современных нестероидных противовоспалительных препаратов

**Актуальность.** В последнее время в литературе появляется все больше работ, посвященных вопросам нефротоксичности НПВП. Степень нарушения функции почек на фоне НПВП варьирует от незначительного повышения уровня креатинина в крови до анурии. Как известно, большинство НПВС проявляет нефротоксическое действие, однако степень их негативного влияния на почки различна.

**Целью** данной работы является сравнительное исследование влияния наиболее широко применяемых НПВП разных поколений на функциональное состояние почек экспериментальных животных.

**Матеріали і методи.** Для сравнительного исследования были выбраны диклофенак натрия, пироксикам, индометацин, мелоксикам и целекоксиб. Состояние выделительной функции почек intactных животных оценивали по следующим показателям: водный диурез (за 2 часа), содержание мочевины, креатинина в крови и моче, уровень ТБК-активных продуктов в гомогенате почек. Рассчитывали массовый коэффициент почек и скорость клубочковой фильтрации.

**Результаты и их обсуждение.** Введение intactным крысам индометацина привело к достоверному ухудшению функционального состояния почек. Пироксикам также проявил выраженное, хотя и меньшее, чем у индометацина нефротоксическое действие. Мелоксикам и диклофенак натрия вызвали умеренное нефротоксическое действие. При использовании целекоксиба наблюдалось ухудшение функционального состояния почек, однако изменения показателей были недостоверными.

**Выводы.** По уровню нефротоксичности сравниваемые препараты можно расположить так: индометацин > пироксикам > диклофенак = мелоксикам > целекоксиб.

**Ключевые слова:** нефротоксическое действие; анальгетическая нефропатия; диклофенак натрия; индометацин; пироксикам; мелоксикам; целекоксиб

## ВСТУП

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) завдяки унікальному поєднанню протизапальної, жарознижувальної і анальгетичної дії є однією з найбільш затребуваних груп лікарських препаратів. За даними ВООЗ близько 20 % населення планети регулярно застосовують препарати даної групи [1]. У той же час НПЗП-асоційовані побічні ефекти є предметом масштабних науково-практичних дискусій і об'єктом численних експериментальних і наукових досліджень. Відомо, що одним з основних ускладнень даної групи препаратів є несприятливий вплив на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту з розвитком НПЗП-гастропатій [2, 3]. До типових побічних ефектів НПЗП також належать порушення функції нирок, печінки, гематологічні реакції тощо [4].

Останнім часом у літературі з'являється все більше робіт, присвячених питанням нефротоксичності НПЗП [5, 6]. Ступінь порушення функції нирок на тлі НПЗП варіює від незначного підвищення рівня креатиніну в крові до анурії. Виявилося, що у 12 % пацієнтів з суглобовим синдромом, які систематично приймають НПЗП, виявляються ознаки папілярного некрозу нирок, у 24 % – підвищений рівень креатиніну в крові [7]. НПЗП-індукована нефропатія має наступні клініко-морфологічні прояви: гемодинамічно індукована гостра ниркова недостатність, інтерстиціальний нефрит з наявністю або без нефротичного синдрому, васкуліт, гломерулонефрит, гіперкаліємія, затримка натрію і води тощо. Зростанню ниркового ураження при прийомі НПЗП сприяє попереднє ураження нирок [8-11]. Відомо, що нефротоксичність НПЗП реалізується, перш за все, за допомогою двох механізмів загибелі клітин: некрозу та апоптозу [12]. Наступний механізм нефротоксичності НПЗП пов'язаний з утворенням активних метаболітів. У процесі біотрансформації в нирках первинно нетоксичні НПЗП перетворюються на активні метаболіти, які ковалентно зв'язуються з біологічно важливими макромолекулами (білками і ліпідами плазматичної мембрани, ядрами, лізосомами, мітохондріями), змінюють їх функцію, призводячи до некрозу клітин. У процесі

метаболізму НПЗП утворюються також вільні кисневі радикали і продукти пероксидації жирних кислот. При недостатній активності антиоксидантної системи це призводить до руйнування клітинних мембран, порушення тканинного дихання і синтезу енергії і в результаті до загибелі клітин [13].

У зв'язку з тим, що більшість НПЗП виявляє нефротоксичну дію, ступінь їх негативного впливу на нирки різний [14-18], з метою отримання більш повної інформації про виразність впливу найбільш широко вживаних НПЗП різних поколінь на видільну функцію нирок (ВФН) цікавим було порівняти вплив обраних препаратів на функціональний стан нирок експериментальних тварин.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для порівняльного дослідження було обрано п'ять НПВП, а саме: диклофенак натрію, піроксикам, індометацин, мелоксикам та целекоксиб.

Для порівняльної оцінки нефротоксичної дії обраних препаратів їх вводили в дозі ЕД<sub>50</sub> за антиексудативною активністю впродовж 7 діб внутрішньо-шлунково: диклофенак натрію в дозі 8 мг/кг, піроксикам – 2 мг/кг, індометацин – 5 мг/кг, метоксикам – 1 мг/кг, целекоксиб – 7 мг/кг [1]. На 8-у добу виконували тест із водним навантаженням (3 % від маси тіла у шлунок), потім тварин виводили з експерименту в умовах евтаназії, збирали кров, вилучали ліву нирку. Стан ВФН визначали за наступними показниками: водний діурез (за 2 години); вміст сечовини в крові та сечі (діацетилмонооксидним методом) та креатиніну у крові та сечі (за реакцією Яффе) [19] за допомогою стандартних наборів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна), рівень ТБК-активних продуктів (ТБК-АП) у гомогенаті нирок (за реакцією з 2-тіобарбітуровою кислотою спектрофотометрично за методом І. Д. Стальної, Т. Г. Гарішвілі), розраховували масовий коефіцієнт нирок (МКН) та швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) [19, 20] за формулами 1-2.

МКН розраховували за формулою 1:

$$\text{МКН} = \frac{M_{\text{нирок}}}{M_{\text{тварини}}} \cdot 100 \% . \quad (1)$$

Таблиця

**ВПЛИВ ПОРІВНЮВАНИХ ПРЕПАРАТІВ НА ВФН ЗДОРОВИХ ЩУРІВ (n = 7), M ± m**

Показники	Інтактний контроль	Індометацин	Диклофенак натрію	Піроксикам	Мелоксикам	Целекоксиб
Діурез, мл/100 г за 2 год	2,1 ± 0,2	1,4 ± 0,2*	1,2 ± 0,3*	0,9 ± 0,5*	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,3
МКН, %	0,7 ± 0,05	0,9 ± 0,05*	1,0 ± 0,04*	1,3 ± 0,08*	0,8 ± 0,05	0,8 ± 0,06
Концентрація сечовини в крові, ммоль/л	4,7 ± 0,6	6,9 ± 0,8*	5,9 ± 0,3*	6,2 ± 0,5*	5,2 ± 0,3	4,9 ± 0,6
Концентрація креатиніну в крові, ммоль/л	0,13 ± 0,03	0,33 ± 0,05*	0,24 ± 0,06	0,51 ± 0,04*	0,34 ± 0,06*	0,26 ± 0,07
Концентрація сечовини в сечі, ммоль/л	41,4 ± 3,2	59,0 ± 4,5*	64,2 ± 5,9*	72,1 ± 6,6*	56,8 ± 7,6	59,0 ± 8,1
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	3,3 ± 0,2	4,3 ± 0,3*	6,1 ± 0,5*	6,0 ± 0,6*	4,8 ± 0,8	4,2 ± 0,6
ШКФ, мл/хв на 100 г	0,900	0,314	0,518	0,183	0,397	0,467
ТБК-АП в гомогенаті нирок, мкмоль/г	45,4 ± 4,8	74,6 ± 7,2*	52,4 ± 5,7	68,2 ± 4,4*	61,7 ± 3,9*	50,2 ± 4,5

Примітка: \* – відхилення показника достовірне щодо групи інтактного контролю,  $p < 0,05$ .

ШКФ розраховували за формулою 2:

$$\text{ШКФ} = U_{\text{кр}} \times V / P_{\text{кр}} \quad (2)$$

де:  $U_{\text{кр}}$  – концентрація креатиніну в сечі;  $P_{\text{кр}}$  – концентрація креатиніну в крові;  $V$  – кількість сечі (діурез) за хвилину.

При обліку результатів у вигляді середня ± стандартна помилка статистичну достовірність міжгрупових відмінностей розраховували за критерієм  $t$  Стюдента, внутрішньогрупових – за парним критерієм Вілкоксона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати порівняльного дослідження впливу НПЗП на ВФН здорових щурів представлені в таблиці.

Введення щурам індометацину впродовж 7-ми днів викликало достовірні зміни функціонального стану нирок. Так, під впливом препарату діурез знизився в 1,4 рази, рівень сечовини в сироватці крові тварин зріс в 1,5 рази, а вміст креатиніну в сироватці крові – в 2,6 рази у порівнянні з групою інтактного контролю. Рівень сечовини та креатиніну в сечі зріс приблизно в 1,5 рази. Також відзначалась достовірна депресія ШКФ – в 2,7 рази, що свідчить про формування ниркової недостатності. З формуванням індометацин-індукованої нефропатії пов'язана також активація процесів ПОЛ у нирках – рівень ТБК-активних продуктів зріс в 1,6 рази у порівнянні з інтактною групою тварин.

Піроксикам також виявив виражену, хоча і меншу за індометацин нефротоксичну дію. Це підтверджується змінами наступних показників: зменшенням діурезу в 2,2 рази; достовірним підвищенням рівня сечовини в сироватці крові в 1,3 рази, креатиніну – в 4 рази у порівнянні з групою інтактного контролю. Вміст сечовини в сечі збільшився в 1,7 рази, кількість

креатиніну – в 1,8 рази. Достовірно зменшилась ШКФ (в 4,9 рази), МКН збільшився в 1,8 рази у порівнянні з нормою. Введення піроксикаму сприяло активації процесів ПОЛ – рівень ТБК-АП достовірно виріс (в 1,5 рази).

При введенні диклофенаку і мелоксикаму виявлена тенденція до збільшення МКН (в 1,2-1,3 рази). Диклофенак сприяв достовірному зменшенню діурезу (в 1,7 рази), зниженню ШКФ в 1,9 рази, підвищенню рівня сечовини у сироватці крові (в 1,2 рази), концентрації сечовини в сечі (в 1,5 рази), а мелоксикам – зниженню ШКФ (в 2,3 рази), достовірному збільшенню креатиніну в сироватці крові (в 2,7 рази) у порівнянні з групою інтактного контролю. Мелоксикам сприяв активації процесів ПОЛ (рівень ТБК-АП збільшився в 1,4 рази).

При використанні целекоксибу спостерігалось погіршення функціонального стану нирок, однак зміни показників були недостовірними.

**ВИСНОВКИ**

За результатами дослідження індометацин і піроксикам чинять нефротоксичну дію, яка проявляється нефропатією, активацією процесів ПОЛ, пригніченням утворення макроергів. Диклофенак і мелоксикам виявляють меншу нефротоксичну дію, а негативний вплив на нирки целекоксибу проявляється тільки на рівні тенденції. За рівнем нефротоксичності порівнювані препарати можна розташувати так: індометацин > піроксикам > диклофенак = мелоксикам > целекоксиб.

Отримані результати імовірно пов'язані з тим, що всі НПЗП з властивостями кислот (як-от, диклофенак натрію, індометацин, піроксикам та ін.) здатні пригнічувати мітохондріальне окисне фосфорилювання [21]. У той же час НПЗП, які не мають карбоксильної групи, і селективні інгібітори ЦОГ-2 практично не впливають на процеси тканинного дихання і фосфорилювання і мають значно менший нефротоксичний потенціал.

Нефротоксичність багатьох НПЗП також тісно пов'язана з їх біотрансформацією. У дослідженнях на хворих на ревматоїдний артрит було показано, що нефротоксичність індометацину і диклофенаку має прямий і тісний зв'язок зі стаціонарною концентрацією препаратів у крові і особливо з рівнем екскреції їх глюкуронідних метаболітів із сечею [21, 22]. Така залежність не є випадковою, оскільки в нирках активно експресуються ферменти метаболізму ксенобіотиків, і може відбуватися утворення токсичних метаболітів НПЗП. Метаболізм диклофенаку натрію також веде до генерації реакційноздатних гідроксильних метаболітів і нестійких 1-О-ацилглюкуронідів. Як виявлено, ці метаболіти здатні ковалентно модифікувати клітинні білки, порушувати клітинні функції. Наприклад, ацилглюкуроніди диклофенаку натрію

пошкоджують транспортні білки в клітинах [23, 24]. Підвищена чутливість нирок до токсичних ефектів НПЗП, які є похідними кислот, пояснюється високою інтенсивністю процесів глюкуронізації НПЗП в нирках [25, 26].

Таким чином, різноманітність клінічних проявів НПЗП-нефропатії і тривалий безсимптомний її розвиток призводять до того, що нерідко вона виявляється вже на стадії незворотних змін. Існуючі підходи до діагностики, лікування та профілактики нефротоксичної дії НПЗП на теперішній час недостатньо дієві. Тому пошук ранніх чутливих маркерів ураження нирок і ефективних способів лікування і профілактики НПЗП-індукованої нефропатії залишається актуальною проблемою сучасної медицини.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Щокіна, К. Г. Експериментальне обґрунтування раціонального вибору сучасних і перспективних препаратів з протизапальною дією : дис. ... канд. фарм. наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія / К. Г. Щокіна. – Х., 2006. – 202 с.
2. Биккинина, Г. М. Нежелательные лекарственные реакции нестероидных противовоспалительных препаратов / Г. М. Биккинина, А. Р. Сафуанов // Молодой ученый. – 2015. – № 7 (87). – С. 269–272.
3. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (обзор литературы) / М. В. Журавлева, В. Г. Кукуес, А. Б. Прокофьев и др. // Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687–696.
4. Чичасова, Н. В. Основные вопросы применения НПВП, волнующие практических врачей / Н. В. Чичасова // Рус. мед. журн. – 2006. – № 2. – С. 215–217.
5. Galesic, K. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney / K. Galesic, J. Moiwic-Vrgles, B. Jelakovic // Reumatizm. – 2005. – № 52 (2). – P. 61–66.
6. Whelton, A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications / A. Whelton // Am. J. Med. – 1999. – № 31.106(5B). – P. 13–24. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00113-8)
7. Ravnskov, U. Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism / U. Ravnskov // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – № 47 (2). – P. 203–210. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00869.x>
8. Bennett, W. M. Analgesic nephropathy and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in renal patients: new insight / W. M. Bennett, G. A. Porter // J. of Nephrol. – 1998. – Vol. 11, № 2. – P. 70–75.
9. Becker-Cohen, R. Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis / R. Becker-Cohen, Y. Frishberg // Eur. J. Pediatr. – 2001. – Vol. 160 (5). – P. 293–295. <https://doi.org/10.1007/s004310100729>
10. Schattner, A. Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide / A. Schattner, N. Sokolovskaya, J. Cohen // J. Intern. Med. – 2000. – Vol. 247 (1). – P. 153–155. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00612.x>
11. Хроническая болезнь почек: место нестероидных противовоспалительных препаратов / М. М. Батюшин, В. П. Терентьев, О. В. Дмитриева, П. Е. Повилайте. – Элиста : ЗАО НПП «Джангар», 2009. – 128 с.
12. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death / E. J. Hickey, R. R. Raj, V. E. Reid et al. // Free Radic. Biol. Med. – 2001. – Vol. 31 (2). – P. 139–152. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00560-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00560-3)
13. Galesic, K. Drug-induced acute interstitial nephritis / K. Galesic, J. Morovic-Vergles // Reumatizm. – 2003. – № 50 (1). – P. 14–17.
14. Acute renal failure induced by topical ketoprofen / T. Krummel, Y. Dimitrov, B. Moulin, T. Hannedouche // BMJ. – 2000. – № 320. – P. 93. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.93>
15. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti inflammatory use and end-stage renal disease / L. Ibanez, M. Morlans, X. Vidal et al. // Kidney International. – 2005. – № 67. – P. 2393–2398. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00346.x>
16. Revai, T. Nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis associated with the use of diclofenac / T. Revai, G. Harnos // Wien Klin. Wochenschr. – 1999. – Vol. 111(13). – P. 523–524.
17. Rocha, J. L. Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib / J. L. Rocha, J. Fernandez-Alonso // Lancet. – 2001. – Vol. 357 (9272). – P. 1946–1947. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)05083-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)05083-2)
18. Joannidis, M. Drug-induced renal failure in the ICU / M. Joannidis // Int. J. Artif. Organs. – 2004. – № 12. – P. 1034–1042.
19. Методи експериментального моделювання ураження нирок для фармакологічних досліджень : метод. рек. / С. Ю. Штриголь, В. М. Лісовий, І. А. Зупанець та ін. – К., 2009. – 47 с.
20. Камышников, В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике : в 2 т. / В. С. Камышников. – Мн : Беларусь, 2002. – Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.
21. Пентюк, Н. О. Взаємозв'язок між нефротоксичністю та фармакокінетикою індометацину та диклофенаку натрію / Н. О. Пентюк, О. О. Пентюк // Ліки. – 2001. – № 5-6. – С. 82–85.
22. Современные представления о механизмах терапевтического и побочного действия НПВС / В. Мамчур, Е. Подплетная, О. Макаренко и др. // Вісник фармакол. та фармації. – 2005. – № 4. – С. 3–17.
23. Пентюк, Н. О. Фармакологічна корекція нефротоксичної дії індометацину за допомогою триметазидину / Н. О. Пентюк // Ліки. – 2000. – № 6. – С. 21–24.
24. Perazella, M. A. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity / M. A. Perazella // Am. J. Med. Sci. – 2003. – № 325 (6). – P. 349–362. <https://doi.org/10.1097/00000441-200306000-00006>



25. Штрыголь, С. Ю. Фармакологические свойства и проблемы безопасности применения НПВП – селективных и специфических ингибиторов циклооксигеназы-2 / С. Ю. Штрыголь // Провизор. – 2005. – № 2. – С. 37–42.
26. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике (клинические рекомендации) / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно и др. // Клиническая ревматол. – 2015. – № 1. – С. 23. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

## REFERENCES

1. Shchokina, K. H. (2006). Eksperymentalne obgruntuvannya ratsionalnogo vyboru suchasnykh i perspektyvnykh preparativ z protyzapalnoi diiei. *Candidate's thesis*. Kharkiv, 202.
2. Bikkinina, G. M., Safuanov, A. R. (2015). *Molodoi uchenyi*, 7(87), 269–272.
3. Zhuravleva, M. V., Kukes, V. G., Prokofev, A. B., Serebrova, S. Iu., Gorodetskaiia, G. I., Berdnikova, N. G. (2016). *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*, 6-4, 687–696
4. Chichasova, N. V. (2006). *Russkii medetsinskii zhurnal*, 2, 215–217.
5. Galesic, K., Morovic-Vergles, J., Jelaković, B. (2005). Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. *Reumatizm*, 52(2), 61–66.
6. Whelton, A. (1999). Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *The American Journal of Medicine*, 106(5), 13S–24S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00113-8)
7. Ravnskov, U. (1999). Glomerular, tubular and interstitial nephritis associated with non-steroidal antiinflammatory drugs. Evidence of a common mechanism. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 47(2), 203–210. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00869.x>
8. Bennett, W. M., Porter, G. A. (1998). Analgesic nephropathy and the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in renal patients: new insight. *Journal of Nephrology*, 11(2), 70–75.
9. Becker-Cohen, R., & Frishberg, Y. (2001). Severe reversible renal failure due to naproxen-associated acute interstitial nephritis. *European Journal of Pediatrics*, 160(5), 293–295. <https://doi.org/10.1007/s004310100729>
10. Schattner, A., Sokolovskaya, N., & Cohen, J. (2000). Fatal hepatitis and renal failure during treatment with nimesulide. *Journal of Internal Medicine*, 247(1), 153–155. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2000.00612.x>
11. Batiushin, M. M., Terentev, V. P., Dmitrieva, O. V., Povilaite, P. E. (2009). *Khronicheskaia bolezn pochek: mesto nesteroidnykh protivovospalitelnykh preparatov*. Elista: ZAO NPP «Dzhanger», 128.
12. Hickey, E., Raje, R., Reid, V., Gross, S., & Ray, S. (2001). Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radical Biology and Medicine*, 31(2), 139–152. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00560-3](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00560-3)
13. Galesic, K., Morovic-Vergles, J. (2003). Drug-induced acute interstitial nephritis. *Reumatizm*, 50(1), 14–17.
14. Krummel, T., Dimitrov, Y., Moulin, B., Hannedouche, T. (2000). Drug points: Acute renal failure induced by topical ketoprofen. *BMJ*, 320(7227), 93. <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7227.93>
15. Ibeiz, L., Morlans, M., Vidal, X., Martanez, M. J., & Laporte, J.-R. (2005). Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease. *Kidney International*, 67(6), 2393–2398. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00346.x>
16. Revai, T., Harmos, G. (1999). Nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis associated with the use of diclofenac. *Wien Klin Wochenschr*, 111(13), 523–524.
17. Rocha, J. L., & Fernández-Alonso, J. (2001). Acute tubulointerstitial nephritis associated with the selective COX-2 enzyme inhibitor, rofecoxib. *The Lancet*, 357(9272), 1946–1947. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)05083-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)05083-2)
18. Joannidis, M. (2004). Drug-induced renal failure in the ICU. *Int J Artif Organs*, 12, 1034–1042.
19. Shtryhol, S. Yu., Lisovyi, V. M., Zupanets, I. A., Shebeko, S. K. (2009). *Metody eksperymentalnoho modeliuвання urazhennia nyrok dlia farmakolohichnykh doslidzhen: Metodychni rekomendatsii*. Kyiv, 47.
20. Kamyshnikov, V. S. (2002). *Spravochnik po klinicheskoi-biokhimicheskoi laboratornoi diagnostike: (Vols. 2)*. Minsk : «Belarus», 1, 495; 2, 463.
21. Pentiuk, N. O., Pentiuk, O. O. (2001). *Liky*, 5-6, 82–85.
22. Mamchur, V., Podpletniaia, Ye., Makarenko, O. (2005). *Visnyk farmakolohii ta farmatsii*, 4, 3–17.
23. Pentiuk, N. O. (2000). *Liky*, 6, 21–24.
24. Perazella, M. A. (2003). Drug-Induced Renal Failure: Update on New Medications and Unique Mechanisms of Nephrotoxicity. *The American Journal of the Medical Sciences*, 325(6), 349–362. <https://doi.org/10.1097/00000441-200306000-00006>
25. Shtrygol, S. Iu. (2005). *Provizor*, 2, 37–42.
26. Karatееv, A. E., Nasonov, E. L., Yakhno, N. N., Ivashkin, V. T., Chichasova, N. V., Alekseeva, L. I., ... Abuzarova, G. R. (2015). Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal*, (1), 4. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-23>

**Відомості про авторів:**

Щокіна К. Г., професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3297-5999>

Семенів Д. В., професор, зав. кафедри організації та економіки фармації і технології ліків Івано-Франківського

Національного медичного університету. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-625X>

Дроговоз С. М., професор кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9997-2197>

Белік Г. В., доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7207-2036>

Куценко Т. О., доцент кафедри фармакології, Національний фармацевтичний університет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7745-7635>

**Information about authors:**

Shchokina K., Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3297-5999>

Semeniv D., Professor, head of the Department of Organization and Economics of Pharmacy and Drug Technology, Ivano-Frankivsk

National Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9285-625X>

Drogozov S., Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9997-2197>

Belik G., Associate Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7207-2036>

Kutsenko T., Associate Professor of the Department of Pharmacology, National University of Pharmacy.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7745-7635>

**Сведения об авторах:**

Щекина Е. Г., профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3297-5999>

Семенов Д. В., профессор, зав. кафедрой организации и экономики фармации и технологии лекарств,

Ивано-Франковский национальный медицинский университет. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9285-625X>

Дроговоз С. М., профессор кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9997-2197>

Белик Г. В., доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7207-2036>

Куценко Т. А., доцент кафедры фармакологии, Национальный фармацевтический университет.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7745-7635>

Надійшла до редакції 24.01.2020 р.